Aus der Universitätsfrauenklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. Siebke

„Untersuchungen über den Fettgehalt der Leber bei kastrierten und mit Follikel-, Gelbkörper- und Hypophysenvorderlappenhormon behandelten Ratten."

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn

✱

Vorgelegt am 11. Dezember 1937

von

Willi Linke

aus Lohmar (Rhl).

BONN 1938

Anton Brand, Bonn

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Rupp
Korreferent: Prof. Dr. Siebke

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546405_0133

Diese Untersuchungen sind ausgeführt in der Absicht, einen Einfluß der Genitalhormone auf den Stoffwechsel zu finden. Im besonderen soll versucht werden, den experimentellen Nachweis dafür zu erbringen, ob diese Hormone den Fettstoffwechsel beeinflussen können.

Die Versuche wurden an weiblichen kastrierten Ratten vorgenommen, da das Lebergewicht der Ratte höher ist, als das der Maus und damit für chemische Untersuchungen sich geringere Fehlerquellen ergeben. Wenn auch Zondek behauptete, daß sich die Maus bei allen Untersuchungen als konstanter erwiesen hätte, so dürften, falls es zutrifft, die Unterschiede so gering sein, daß sie absolut im Maßbereich der Fehlergrenze liegen.

Die Kastration selbst macht schon so viele Veränderung im Stoffwechselgeschehen, daß es zunächst angebracht erscheint, die durch die Kastration hervorgerufenen Veränderungen in Bezug auf das Leberfett eingehend zu prüfen.

Der uniglanduläre Ausfall, wie er durch die Kastration hervorgerufen wird, macht eine Reihe histologischer Veränderungen. (1) Bei kastrierten Ratten lassen sich bereits 14 Tage nach der Kastration in der Hypophyse sogenannte „Kastrationszellen" feststellen, große, gleichmäßig gekörnte, scharf umgrenzte Zellen ohne besondere Färbbarkeit. Diese Veränderung ist durch reines Corpus luteum-Hormon nicht zu beeinflussen, wogegen durch Follikelhormon die Hypophyse wieder ihr normales Bild bekommt.

Bei kastrierten Frauen finden sich makroskopische wie mikroskopische Veränderungen der Hypophyse, besonders des Vorderlappens, und zwar sind diese Veränderungen ähnlich denen in der Gravidität. (2) Tandler und Gross (3) konnten auch den röntgenologischen Nachweis makroskopischer Veränderungen erbringen.

Weiterhin findet eine vermehrte Prolan-Ausscheidung nach der Kastration statt. (4)

Es ist dies ja das Follikelreifungshormon, daß nun seinen Angriffsort — die Ovarien — verloren hat und, jetzt vermehrt im Urin ausgeschieden wird. (5)

Außer diesen Veränderungen an der Hypophyse nach der Kastration ist vor allem zu erwähnen, daß schon normalerweise der Hypophysenvorderlappen wahrscheinlich ein Stoffwechselhormon absondert. Ob die Absonderung desselben nach der Kastration eine Veränderung erleidet, ist unbekannt. Immerhin wäre mit der Möglichkeit zu rechnen, da die Kastration solche wesentlichen Folgen an dem Hypophysenvorderlappen zeitigt.

Daß bei der Kastration nicht nur Disproportionen auftreten, sondern auch rein äußerlich eine starke Anreicherung der Fettdepots, zeigt bereits den Einfluß der Kastration auf das Stoffwechselgeschehen. Schon in der Landwirtschaft ist es vielfach üblich, eine Fettmast durch Kastration zu erreichen, weswegen von Bumm einmal der therap. Vorschlag gemacht wurde, tbc. Frauen zu kastrieren.

Wagner (6) konnte bei 300 von 500 kastrierten Frauen eine Gewichtszunahme feststellen. Im Gleichgewicht blieben 150. Gewichtsverluste erlitten nur 50. Es gelang ihm indes nicht, eine bestimmte Verhältniskonstante der Funktionsstärke der Keimdrüsen einerseits und des Fettansatzes andererseits herauszufinden, auch nicht bei den Fällen, wo eindeutig der alleinige Ausfall der Ovarien erwiesen war. Dies wird wohl aber, wie schon angeführt, an der korellativen Tätigkeit zu anderen Drüsen liegen. Man kann nun daraus folgern, daß zwischen Ovarien und Fettstoffwechsel Beziehungen bestehen.

Man hat auch versucht durch Bestimmung des Grundumsatzes den Einfluß von Ovarien bezw. deren Extrakten auf das Stoffwechselgeschehen herauszufinden. Besonders Knipping (7) hat auf diesem Gebiete gearbeitet. Nach seinen Versuchen sind aber die Keimdrüsen bezw. deren Extrakten für den Grundumsatz ohne bezw. ohne dominierende Bedeutung. Die von

anderen Autoren behauptete Grundumsatzerhöhung soll unspecifischer Natur sein.

Wie weitgehend die Kastration in das Stoffwechselgeschehen eingreift, zeigen z. B. die während der ovariellen Insufficienz, der Klimax, wie auch die im Gefolge oparativen oder röntgenologischen Ovarienausfalls auftretende Stoffwechselerkrankungen, z. B. Gicht, Arthropatia ovariipriva, Lebererkrankungen, Adipositas. (8)

Am eindrucksvollsten dürften sich aber, wenigstens was das Stoffwechselgeschehen angeht, die Veränderungen in der Leber zeigen.

Schon histologisch fand man im Anschluß an die Kastration ähnliche Veränderungen wie in der Hypophyse, nämlich Rundzelleninfiltrate besonders um die Kupffer'schen Sternzellen (Untersuchungen von Jaffe. (9)

Bockelmann traf folgende Versuchsanordnung und kam dabei zu folgenden Ergebnissen. Von 80 Albinoratten wurden 40 kastriert und 40 Ratten blieben als Kontrolltiere. Die Gewichtszunahme der kastrierten Ratten wurde registriert und dann in gleichen Zeitpunkten die Tiere getötet und die Leber quantitativ chemisch untersucht. Hierbei fand sich bei den kastrierten Ratten eine konstante Anreicherung mit Glykogen, während der Fettgehalt eher erniedrigt gefunden wurde. Auf den Menschen übertragen, wird im Gegensatz zu Kugelmann angenommen, daß es bei der Kastration zu einer Glykogenvermehrung und nicht Verarmung in der Leber kommt.

Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, daß Bockelmann seinen Nachweis histochemisch erbrachte. Auf die Unbrauchbarkeit dieser Methode, haben jedoch Aschheim, Zondek, Kaufmann und Lehmann schon frühzeitig hingewiesen. Außerdem bezweifelt auch Zondek auf Grund der geringen Zahl der Versuchstiere und der nicht sehr großen Ausschläge die Beweiskraft der Versuche, zumal rein methodisch die Glykogenbestimmungen eine große Fehlerbreite enthalten. Also auch schon an dieser Stelle sei erwähnt, daß auch unsere

Ergebnisse infolgedessen von denen Bockelmanns abweichen. Im gleichen Sinne sprechen dagegen die von Bockelmann zu Unrecht kritisierten Ergebnisse Kugelmanns. (10)

Rabau konnte in seinen Untersuchungen keine Glykogenveränderung finden. Nach Prolaninjektionen bei Kastration stellte er jedoch eine Verringerung des Leberglykogens fest.

Geelmyden (11) hat die Beziehungen von Leber und Stoffwechsel untersucht und festgestellt, daß eine Verarmung der Leber an Glykogen eine Abwanderung des Fettes zur Leber bedingt. Hier soll dessen Umwandlung in Kohlehydrate erfolgen und zur Ketonkörperbildung führen, d. h. also Glykogenarmut der Leber hat Fettwanderung mit Lipämie und Ketonurie, evtl. Glykosurie (wenn Kohlehydrate nicht gespeichert, worüber Adrenalin entscheidet,) zur Folge.

Die Mobilisation von Leberglykogen wird aber wahrscheinlich durch den Hypophysenhinterlappen bewirkt, wenngleich auch Habbe eine verstärkte Mobilisierung bei Hypophysenhinterlappenextrakt in Kombination mit Follikulin beobachtete. (12) Bottella-Llussia (13) zeigten, daß Follikelhormon und Corpus Luteum eine Wirkung auf die Glykogenreserven haben. So soll Follikulin eine Verminderung des Leberglykogens um etwa 54 % des Wertes bewirken, im Gegensatz zu Lutein, daß eine Erhöhung von 53 % bedingt. Allerdings erstreckten sich diese Versuche nur auf nichtkastrierte Tiere.

Erst die Hormonforschung der letzten Jahre zeigte auch den hormonalen Einfluß auf den Stoffwechsel und insbesondere die hormonale Steuerung des Fettstoffwechsels. (14) Wie kam man nun zu dieser Feststellung? Hier waren Anselmino, Hoffmann, Kaufmann besonders tätig. Es bestanden noch Zweifel, ob das Follikelhormon als ganzes den Stoffwechseleinfluß ausübte, oder ob eine specifisch wirkende, im Follikelhormon enthaltende Hormonsubstanz dafür verantwortlich zu machen wäre. Die ebengenannten Autoren stellten fest, daß durch Follikelhormon, das aus Schwangerenharn gewonnen wurde,

auch in hohen Dosen, keine Stoffwechselwirkung zu erzielen war, auch nicht mit Dihydrofollikelhormon. Daraus ergab sich die Folgerung, daß stoffwechselwirksame Substanzen erst gewonnen werden müßten. (15) Kaufmann (16) stellte fest, daß, je reiner das Brunsthormonpräparat ist, desto größere Mengen angewandt werden müssen, um eine Beeinflussung der Fettspaltung zu erhalten. Und dieser geringfügige Einfluß kann auch noch durch die Eiweißkörper bedingt sein. Daraus folgt, daß nicht das brunstauslösende Hormon als Stoffwechselhormon in Frage kommt. (17) K. dachte daran, daß diese Brunststoffe über die Lipasen angreifen würden. Aber wegen der dazu eminent hohen Dosen, wie sie im Organismus sicher nicht vorkommen, kommt dieser Wirkungsmodus nicht in Frage und es bleibt also die Tatsache bestehen, daß das brunstauslösende Hormon nicht den Fettstoffwechsel beeinflußt.

Wie schon eingangs erwähnt, war die Frage, den Fettstoffwechsel bei kastrierten Ratten nach Behandlung mit Genitalhormonen zu untersuchen. Neben dem Glykogen und den Phosphatiden wurde der Fettgehalt der Leber bestimmt, da er ja an den Schwankungen den größten Anteil haben soll.

Die Versuche wurden an weiblichen kastrierten weißen Ratten vorgenommen, deren Kastrationsdauer etwa 3 Monate betrug. Die Kastration selbst erfolgte in vorsichtiger Äthernarkose. Durch doppelseitigen Rückenschnitt wurden die Ovarien freigelegt und exstirpiert. Die Wunde wurde schichtweise verschlossen. Die Tiere blieben für einige Tage nach der Operation in einzelnen Käfigen und wurden dann später serienweise in Sammelkäfigen untergebracht. Die Ernährung blieb nach der Operation die gleiche wie vorher. Die Ratten wurden täglich 2 mal mit Weißbrot, Körnerfutter und Milch ernährt. Für pünktliche Fütterung wurde besonders Sorge getragen. Die Tiere wurden täglich 3 mal gespritzt und zwar je nach dem Hormonpräparat mit öliger wässriger Lösung. Die Kontrolltiere wurden mit dem entsprechenden Lösungsmittel behandelt.

Am Tage der Tötung erhielten die Tiere 2 Stunden vor dem Tode das letzte Futter und 1 Stunde später die letzte Injektion. Es wurde streng darauf geachtet, daß gerade diese Zeiten bei allen Versuchstieren genau eingehalten wurden, um nach Möglichkeit Fehlerquellen in den Ergebnissen ausschalten zu können.

Die Tiere wurden durch Halsschnitt mit einem Scherenschlag getötet. Es wurde eine größtmögliche Entblutung erzielt, wodurch der Blutfettgehalt möglichst wenig störend in die Versuchsergebnisse eingreifen sollte. Auf eine Narkose beim Töten wurde verzichtet, da durch die Fettlöslichkeit der Narkosemittel ebenfalls Beeinträchtigungen zu erwarten gewesen wären. Die Leber wurde sorgfältig aus der Leiche herauspräpariert, danach wurde die Gallenblase nebst den bindegewebigen Strängen abgetrennt. Die Gesamtlebermenge wurde gewogen.

Nach ausgiebiger Zerkleinerung der Leberfrischsubstanz mit der Schere, wurde dieser Organbrei für etwa 36 Stunden im Brutschrank bei 50—60° Celsius aufbewahrt, um dadurch eine Trockensubstanz zu erzielen.

Anschließend wurde die getrocknete Leber im Mörser zerstoßen, in eine abgewogene Soxhellethülse gefüllt und zum weiteren Wasserentzug für 36 Stunden in einen mit Calciumchlorid gefüllten Exsikkator gestellt. Die so gewonnene Trockensubstanz wurde ausgewogen, bis Gewichtskonstanz erreicht war, und dann begann die eigentliche Fettextraktion im Soxhlet-Apparat. Als Lösungsmittel wurde Schwefeläther verwandt. Die Erhitzung erfolgte auf dem elektrisch geheizten Sandbade für 48 Stunden. Der Kolben mit dem das Fett enthaltenden Äther wurde stehen gelassen, bis der Inhalt auf ca. 15 ccm verdampft war. Dann wurde in eine abgewogene Abdampfschale filtriert. Zur Vermeidung von Fettverlusten wurde auch noch das Filterpapier in Äther abgespült. Wie überhaupt die Instrumente und Gefäße nach peinlichster Säuberung auch mit Äther fettfrei gemacht wurden. Die Abdampfschale blieb 2 Tage stehen. Nunmehr durfte man erwarten, daß nur noch

Fett vorhanden war. Die Tarierung ergab dann den entgültigen Fettwert.

Insgesamt wurden 6 Serien von kastrierten Ratten mit Hormon der Keimdrüsen gespritzt und zwar jeweils 7 Tage lang. Eine Serie wurde mit Hypophysenvorderlappenhormon, dem Pregnyl, gespritzt. Die Kontrolltiere jeder Serie wurden mit dem Lösungsmittel des entsprechenden Hormones behandelt. Außerdem wurden Ratten, die kastriert, aber nicht injiziert wurden, untersucht. Schließlich wurden an nicht kastrierten und nicht gespritzten Tieren Leberfettbestimmungen vorgenommen.

Im folgenden seien die wichtigsten Zahlen der Versuche angeführt.

Serie I Corpus luteum Hormon

62 Tage kastriert

Ra. Nr.	Gewicht	Hormon Gesamtdosis	Leber frisch (Fettbest.)	Leber Fett (gr.)	Leber Fett (%)	
47	175	7. J. E.	4,010	0,1372	3,421 %	3,682 %
48	230	8. J. E.	10,570	0,4168	3,943 %	
51	290	9 ccm Öl	7,550	0,2384	3,144 %	

Serie II Follikel Hormon

61 Tage kastriert

Ra. Nr.	Gewicht	Hormon Gesamtdosis	Leber frisch (Fettbest.)	Leber Fett (gr.)	Leber Fett (%)	
58	180	17.500 J. E.	6,570	0,1708	2,599 %	2,38 %
60	225	20.000 J. E.	9,750	0,2107	2,161 %	
62	190	9 ccm Öl	7,980	0,2244	2,812 %	

Serie III Follikel-Hormon

72 Tage kastriert

Ra. Nr.	Gewicht	Hormon Gesamtdosis
63	225	3.000 J. E.
65	210	3.500 J. E.
68	210	8 ccm Öl

Leber frisch (Fettbest.)	Leber fett (gr.)	Leber Fett (%)	
9,180	0,4588	4,997 %	4,201 %
7,030	0,2394	3,405 %	
7,100	0,2102	2,966 %	

Serie IV Perovan A

82 Tage kastriert

Ra. Nr.	Gewicht	Hormon Gesamtdosis
75	250	3.500 J. E.
76	265	3.500 J. E.
78	235	4.000 J. E.

Leber frisch (Fettbest.)	Leber Fett (gr.)	Leber Fett (%)	
9,800	0,2688	2,743 %	2,923 %
7,8695	0,281	3,573 %	
11,420	0,2805	2,453 %	

Serie V Perovan B

44 Tage kastriert

Ra. Nr.	Gewicht	Hormon Gesamtdosis
81	250	6.400 J. E.
84	215	7.200 J. E.
82	210	7.200 J. E.

Leber frisch (Fettbest.)	Leber Fett (gr.)	Leber Fett (%)	
10,350	0,2530	2,444 %	2,468 %
8,070	0,1918	2,376 %	
5,388	0,1392	2,585 %	

Serie VI Hypophysenvorderlappen-Hormon
51 Tage kastriert

Ra. Nr.	Gewicht	Hormon Gesamtdosis
87	210	2.500 R. E.
88	160	4.500 R. E.
89	210	NaCl 0,9 % 12 ccm

Leber frisch (Fettbest.)	Leber Fett (gr.)	Leber Fett (%)
6,600	0,2332	3,533 % } 3,216 %
6,550	0,1918	2,899 % }

Serie VII nicht kastrierte, nicht injizierte Ratten

Ra. Nr.	Gewicht	Leber frisch (Fettbest.)
x	200	6,372
j	245	7,5085

Leber Fett (gr.)	Leber Fett (%)
0,2018	3,166 % } 2,835 %
0,188	2,503 % }

Serie VIII kastrierte, nicht injizierte Ratten
164 Tage kastriert

Ra. Nr.	Gewicht	Leber frisch (Fettbest.)
43	195	5,820
44	215	6,640

Leber Fett (gr.)	Leber Fett (%)
0,1998	3,432 % } 3,497 %
0,2358	3,551 % }

Als normaler Fettgehalt der Lebern von nicht kastrierten, nicht behandelten Ratten wurde ein Durchschnittswert von 2,835 % auf Frischsubstanz bezogen gefunden.

Die kastrierten nicht behandelten Ratten hatten einen Durchschnittswert von 3,497 %. Der Unterschied ist so gering, daß diese Differenz in den Bereich der Fehlerquelle fällt.

Daraus ergibt sich, daß keine Beeinflussung des Leberfettes durch die Kastration eingetreten ist. Das würde z. B. der Auffassung von Laporta und den experimentiellen Versuchen von Zondek, Kugelmann u. a. entsprechen, die im Tierversuch eine Kastrationsverfettung nicht beobachten konnten. Auch bei einer Kastrationsdauer von 154 Tagen bleibt das obige Resultat bestehen, also auch diese lange Kastrationsdauer blieb ohne nachweisbare Änderung in dem Leberfetthaushalt. Zwischen den für die Fettanalysen gebrauchten Frischlebermengen ließ sich auch keine Beziehung herausfinden.

Kastrationsdauer (Tage)	Leber Fett (%)	aus Serie
0	2,835	VII
44	2,468	V
51	3,216	VI
61	2,38	II
62	3,682	I
72	4,201	III
82	2,923	IV
154	3,497	VIII

Obgleich die Tiere mit den verschiedensten Hormonen, wie Follikelhormon, Corpus luteum Hormon und Hypophysenvorderlappenhormon behandelt wurden, konnten brauchbare Verschiebungen nicht festgestellt werden. Alle zahlenmäßigen Differenzen liegen noch im Bereich der Fehlerquellen.

Zusammenfassend ließ sich also sagen:

1.) Unterschiede zwischen kastrierten und nicht kastrierten Ratten waren im Leberfettstoffwechsel nicht zu finden.

2.) Die Kastrationsdauer ist ohne Einfluß auf den Leberfettgehalt. Es konnte wenigstens selbst bei einem Tier, dessen Kastrationsdauer 154 Tage betrug, keine Verschiebung im Fettgehalt der Leber festgestellt werden.

3.) Wahrscheinlich besteht keine Beeinflussung der Leberfettmenge durch Follikel-, Corpus luteum- und Hypophysenvorderlappenhormon. Die gefundenen Werte sind als im Bereich der Fehlerquellen liegend zu betrachten.

Literatur.

1. Schenk: Spätbefunde der Rattenhypophyse nach der Kastration Arch f. Gyn. 1925/1935.
2. Kon, Kolde, Rössle: Histologische Veränderungen der Hypophyse nach der Kastration.
3. Tandler u. Groß: Röntgenologisch nachweisbare Hypophysenveränderungen nach der Kastration.
4. Zondek: Prolanausscheidung nach der Kastration.
5. Evans: Americain Journal of Physiology 1929.
6. Wagner: Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel und Ovarionenfunktion. Ztschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 97/1930.
7. Knipping: Grundumsatz und Ovarien. Arch. f. Gyn. 1929/3192.
8. L. Seybelt: Stoffwechselstörungen bei Aufhören der Ovartätigkeit. Ztschr. f. Gyn. 1934/2825.
9. Jaffe: Mikroskopische Untersuchungen der Leber nach der Kastration. Ztschr. f. Gyn. und Geb. Bd. 100.
10. Bockelmann: Stoffwechseländerung in der Leber nach der Kastration. Ztschr. f. Geb. und Gyn. 1931/Bd. 100.
11. Geelmyden: Beziehungen von Leber und Stoffwechsel nach der Kastration.
12. Habbe: Hypophysenhinterlappen Extrakt und Leberglykogen. Ztschr. f. Gyn. 1934/422.
13. Botella Llussia: Einwirkungen von Follikel — Corpus luteum Hormon auf Glykogenreserven nach der Kastration. Ztschr. f. Gyn. 1935/3044.
14. Isaak: Hormonale Steuerung des Fettstoffwechsels. Klin. Wschr. 1933/203.
15. Anselmino-Hoffmann: Über den Nachweis einer Stoffwechselwirksamen Substanz aus dem Ovar. Arch. f. Gyn. 1936/162/156.
16. Kaufmann: Follikelextrakt und Stoffwechselwirksame Substanz. Monatsztschr. f. Gyn. 88/481.
17. Dr. O. Mühlbock, Kaufmann: Wirkungen des brunstauslösenden Hormons auf die Lipasen. Arch. f. Gyn. Bd. 149.

Lebenslauf.

Ich, Willi Linke wurde am 5. 11. 1910 als Sohn des Reichsbahninspektors Friederich Wilhelm Linke und dessen Ehefrau Käthe geb. Wagen zu Köln geboren.

Nach Besuch von Grundschule und Realgymnasium bestand ich 1931 in Hildesheim am Josephinium das Abitur. Anschließend begann ich das Medizinstudium in Bonn, woselbst ich auch das Physikum bestand.

Die klinischen Studien absolvierte ich an den Universitäten Berlin, Frankfurt a./Main und Bonn. In Bonn bestand ich im Dezember 1936 das ärztliche Staatsexamen.

Die ersten 8 Monate des praktischen Jahres war ich an der Universitätsfrauenklinik in Bonn tätig und absolvierte die interne Zeit im Städtischen Krankenhaus, Siegburg.